

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію Дубенко Ольги Дмитрівни  
«Реабілітація репродуктивної функції жінок з безплідністю та  
доброякісними дисплазіями молочних залоз»

подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01

при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»  
на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю  
14.01.01 - акушерство та гінекологія

### **Актуальність обраної теми.**

Однією із основних задач сучасного акушерства та гінекології є створення оптимальних умов для реалізації жінкою функції материнства, збереження її репродуктивного здоров'я та забезпечення народження здорового потомства. Незважаючи на досягнуті успіхи у вирішенні даної проблеми, частота безплідності залишається надзвичайно високою. Привертає на увагу те, що безплідність у 60-80 % жінок асоціюється із наявністю дисгормональних захворювань молочних залоз.

Таким чином, наукові дослідження щодо вивчення патогенезу розвитку патології молочних залоз у безплідних жінок є одним з найбільш гостріших та актуальних для сучасної фундаментальної та клінічної медицини. Зростання інтересу до даної проблеми зумовлено також в зв'язку із зниженням індексу здоров'я жінок та збільшенням кількості жінок старшого репродуктивного віку, що планують вагітність. Досить часто настанню вагітності у даної категорії жінок передують тривале гормональне лікування, а у разі настання бажаної вагітності, її виношування також потребує адекватної підтримуючої терапії, що складає передумови для розвитку патології молочних залоз. Отже, вагома соціальна значимість проблеми, складність її вирішення вказує на актуальність обраної теми дисертаційної роботи.

В представленій дисертаційній роботі автор поставив за мету підвищення ефективності діагностики та лікування безплідності у жінок із доброякісними дисплазіями молочних залоз шляхом оптимізації системи лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на відновлення репродуктивної функції та профілактику мамологічної патології. Таким чином, її актуальність не викликає жодних сумнівів, оскільки робота Дубенко О.Д. присвячена найважливіших проблем сучасної гінекології.

**Зв'язок теми дисертації із науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт ДУ "ІПАГ НАМН України" і є фрагментами досліджень, які проводилися у відділенні реабілітації репродуктивної функції жінок: "Вивчити патогенетичні механізми розвитку безплідності у жінок з дисгормональними захворюваннями молочних залоз" 2008-2010 рр. (№ держреєстрації 01.08. U000309), «Вивчити морфо - функціональний стан органів-мішеней репродуктивної системи у жінок з ранніми втратами вагітності» 2011-2013рр (№ держреєстрації 01.11.U002057), «Вивчити молекулярно-генетичні та етіопатогенетичні механізми розвитку лейоміоми матки при запальних захворюваннях геніталій, розробити систему заходів по збереженню репродуктивного здоров'я жінок» 2014-2015 рр.(№ держреєстрації 01.14. U 003091 ).

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, що сформульовані в дисертації, їх вірогідність.**

Дисертаційна робота виконана на високому методологічному рівні. Чітко сформульовані та обґрунтовані мета і завдання дослідження із урахуванням невирішених питань. Достовірність наукових результатів, отриманих автором, не викликає сумніву, оскільки обстежена достатня кількість жінок, що дозволило провести заплановане дослідження і зробити

статистичну обробку даних за допомогою програм сучасної медичної статистики.

Використані методики обстеження є цілком адекватними поставленій меті та завданням роботи, відповідають сучасному рівню розвитку медичної науки, що дало змогу зробити науково обґрунтовані висновки і практичні рекомендації, які мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

### **Наукова новизна, теоретичне значення отриманих результатів дослідження.**

На основі проведених досліджень щодо вивчення особливостей клінічного перебігу, мікробіоценозу, гормонального, імунного гомеостазу, анатомо-функціональних, морфологічних, біохімічних, імуногістохімічних особливостей органів-мішеней, генетичних факторів були уточнені патогенетичні механізми ушкодження репродуктивної системи при безплідності та доброякісних дисплазіях молочних залоз.

В результаті проведених досліджень визначена частота та структура доброякісних дисплазій молочних залоз у жінок з безплідністю. Встановлена залежність змін молочних залоз від виду безплідності, характеру супутньої патології та від використаних методів реабілітації репродуктивної функції.

Встановлена залежність мамологічних змін від тиреоїдної патології на тлі зниження рівня гонадотропних та дисбалансу статевих гормонів у жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз. Показано, що незалежно від патогенезу безплідності та типу мастопатії на тлі хронічного перебігу запального процесу відбувається активація загальної та місцевої імунологічної резистентності організму.

Вперше виявлено високий рівень контамінації умовно-патогенною флорою виділень із молочних залоз на тлі значного інфікування репродуктивного тракту інфекціями, що передаються статевим шляхом та дисбіозу мікроекології кишечника. Вперше в секреті молочних залоз жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз виявлено високий рівень специфічних факторів локального захисту та показано, що

незалежно від патогенезу безплідності та типу мастопатії на тлі хронічного перебігу запального процесу відбувається активація загальної та місцевої імунологічної резистентності організму.

Уточнені наукові дані щодо гістологічних, імуногістохімічних особливостей, морфо-функціонального стану ендометрія тацитологічних та імуноцитохімічних змін в секреті молочних залоз у жінок з безплідністю, показана їх залежність від виду дисгормональних змін в молочних залозах з урахуванням рецептивності ендометрія, апоптозу клітин та проліферативних маркерів.

Вперше вивчені особливості обміну фолієвої кислоти та гомоцистеїну у жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз та оцінена діагностична значимість їх як неспецифічних метаболічних маркерів розвитку проліферативної патології репродуктивної системи.

Вперше в українській популяції було проведено генетичне дослідження з визначення FSHr (рецептору фолікулостимулюючого гормону), гену IFN (інтерферону), гену ESR2 (рецептору естрогену). Для досліджених генів було визначено комбінації генотипів, які визначали зниження або підвищення індивідуального ризику розвитку не тільки мастопатії але і розвитку первинної безплідності, що показало доцільність їх використання в якості прогностичних клінічних маркерів. Показано, що для жінок з безплідністю та обтяженою на рак спадковістю необхідно досліджувати мажорні мутації в генах BRCA1 та BRCA2 для оцінки ризику онкологічної патології та призначати індивідуальні профілактичні заходи на різноманітних етапах реабілітації репродуктивної функції.

Науково обґрунтована та розроблена система скринінгового обстеження, лікувально-профілактичних заходів звикористанням терапії мамопротекторні дії на етапах реабілітації репродуктивної функції та доведена її ефективність.

Все вище викладене свідчить про високу наукову значущість отриманих результатів досліджень, які представлені в даній дисертаційній роботі.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

Для широкого впровадження в медичну практику запропоновано спосіб діагностики проліферативних процесів в молочних залоз (МЗ) у жінок з безплідністю, що полягає у виявленні клітин кубічного епітелію та позитивною експресією до рецепторів естрогенів, як маркерної ознаки розвитку кістозно-фіброзної мастопатії у жінок з безплідністю, що є важливим як в діагностичному плані, так і для визначення лікувально-реабілітаційних заходів.

Автором запропоновано та обґрунтовано застосування комплексного ферментного препарату та селективного фітомамопротектору у жінок з вторинною безплідністю та ранніми репродуктивними втратами в анамнезі з метою профілактики та лікування доброякісних дисплазій молочних залоз.

Автором був розроблений та представлений новий підхід до лікувальної тактики у жінок із загрозливим викиднем ранніх термінів гестації із врахуванням результатів комплексного дослідження, що показало свою високу ефективність та дало змогу знизити частоту ранніх втрат вагітностей майже втричі.

Розроблено та впроваджено диференційований підхід до корекції психоемоційного стану у жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз із застосуванням антистресового заасобу, в залежності від виявлених змін та механізмів адаптації

Доведена необхідність використання генетичного обстеження з метою визначення маркерів ризику розвитку патології молочних залоз.

Автором розроблено алгоритм скринінг-діагностики патології молочних та щитоподібної залози у жінок з безплідністю, запропоновані етіопатогенетичні консервативні, хірургічні та комбіновані методи лікування, розроблені принципи реабілітації репродуктивної функції та профілактики захворювань МЗ шляхом проведення гормональної корекції та застосування

препаратів мамопротекторної дії на всіх етапах реабілітації репродуктивної функції та допоміжних репродуктивних технологій.

Результати досліджень широко впроваджені у лікувальну роботу багатьох закладів акушерсько-гінекологічного профілю міста Києва, Хмельницької, Полтавської, Харківської, Донецької, Одеської, Запорізької областей.

### **Оцінка змісту оформлення дисертації.**

Будова дисертаційної роботи відповідає загальноприйнятим правилам і складається із вступу, огляду літератури, розділів матеріалів і методів дослідження та власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та переліку використаних джерел.

У вступі автор обґрунтовує актуальність дослідження, вказує наневирішені проблеми щодо безплідності та доброякісних дисплазій молочних залоз, які стали підґрунтям проведення даної дисертаційної роботи, визначає мету, завдання, представляє зв'язок роботи з науковими програмами, наукову новизну і практичну значимість, свій особистий внесок у виконання дисертаційної роботи та наводить дані про апробацію отриманих результатів дослідження та публікації.

В першому розділі дисертації (огляд літератури) представлений детальний аналіз сучасних поглядів на безплідність з позицій соціальної та медичної актуальності та визначення її в якості чинника ризику розвитку молочної патології. Автором наведені сучасні клініко-діагностичні аспекти доброякісних захворювань молочних залоз у жінок, що обумовлює доцільність проведення дослідження у даному напрямку.

У другому розділі представлена обрана методологія та етапи дослідження, описані матеріали і методи дослідження, які є сучасними (є проведені вперше в Україні) та високоінформативними.

У третьому розділі автором викладені результати ретроспективного аналізу та вивчення частоти та структури патології молочних залоз та

щитоподібної залози у жінок з безплідністю за даними відділення реабілітації репродуктивної функції жінок за 2003-2007 роки. Представлені результати трьох етапного обстеження, включаючи активний клінічний сонографічний скринінг, що є основою формування груп ризику з розвитку патології молочних залоз у жінок з безплідністю, визначені основні фактори що асоціюють з розвитком доброякісних дисплазій молочних залоз.

В четвертому розділі представлені результати вивчення психоемоційного стану та вегетативної нервової системи з адаптаційним резервом жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз. Отримані результати показали, що для цих жінок характерні зміни психоемоційного та психосоматичного характеру в залежності від виду безплідності.

В п'ятому розділі результати клінічних, лабораторних та апаратних методів обстеження у жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз представлені в п'яти підрозділах. В першому представлена оцінка органів репродуктивної системи жінок з безплідністю за даними сонографічних, рентгенологічних, лапароскопічних та гістероскопічних методів дослідження в динаміці лікування безплідності. Представлені клініко-сонографічні особливості стану молочних та щитоподібної залоз, у частота та структура їх патології. В третьому представлені особливості гормонального гомеостазу, встановлена залежність мамологічних змін від тиреоїдної патології на тлі зниження рівня гонадотропних та дисбалансу статевих гормонів у жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз. Четвертий підрозділ висвітлює особливості мікробіоценозу біологічних середовищ репродуктивного тракту та секрету молочних залоз у жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями. Автором встановлено високий рівень контамінації умовно-патогенною флорою виділень із молочних залоз на тлі значного інфікування репродуктивного тракту інфекціями що передаються статевим шляхом та дисбіозу мікроекології кишечника. В п'ятому підрозділі дана оцінка стану системного та місцевого імунітету в

біологічних середовищах показано, що незалежно від патогенезу безплідності та типу мастопатії на тлі хронічного перебігу запального процесу відбувається активація загальної та місцевої імунологічної резистентності організму, в секреті молочних залоз виявлено високий рівень специфічних факторів локального захисту симпатико-адреналової системи, які характеризували стан та можливості адаптаційно-захисних механізмів організму.

В шостому розділі поданий аналіз змін морфо-функціонального стану органів-мішеней репродуктивної системи у жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз що проявлялися в секреті молочних залоз вираженими дистрофічними зміни клітин епітелію з високою проліферативною активністю та позитивною експресією до рецепторів естрогенів та прогестерону, а в ендометрії - хронічним ендометритом, простою неатипова гіперплазією, дисхронозом експресії антиапоптотичного антигену та порушенням апоптотичного каскаду, зниженням рівня експресії рецепторів естрадіолу та високою експресією маркерів проліферації.

В сьомому розділі представлені результати визначення діагностичної значимості метаболічних маркерів гомоцистеїну та фолієвої кислоти в розвитку доброякісних дисплазій молочних залозу жінок з безплідністю.

Заслуговує на особливу увагу восьмий розділ, який присвячений вивченню генетичних особливостей жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз. Для досліджених генів було визначено комбінації генотипів, які визначали ризик первинної безплідності та ризик розвитку мастопатії у жінок з вторинною безплідністю, що показало доцільність їх використання у якості прогностичних клінічних маркерів. Показано, що для жінок з безплідністю та обтяженою на рак спадковістю необхідно досліджувати мажорні мутації в генах BRCA1 та BRCA2 для оцінки ризику онкологічної патології та вибору профілактичних заходів. на різноманітних етапах реабілітації репродуктивної функції, включаючи



допоміжні репродуктивні технології з метою запобігання розвитку мамологічної патології.

Науково обґрунтована та розроблена система скринінгового обстеження, лікувально-профілактичних заходів з покращення репродуктивного здоров'я жінок, реабілітації репродуктивної функції та запобігання мамологічної патології у жінок з безплідністю, доведена її ефективність.

Розділ аналізу і узагальнення результатів відображає комплексний аналіз проведених автором досліджень із узагальненням отриманих даних і підведенням підсумків роботи, на підставі чого сформульовані висновки і практичні рекомендації.

Принципових зауважень по дисертації немає. Висновки витікають із суті роботи, відповідають поставленим завданням, практичні рекомендації обґрунтовані і конкретні.

Автореферат чітко і повно відображає зміст дисертації, його основні положення повністю співпадають із відображеними у дисертації результатами досліджень. Зауважень до автореферату немає.

### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.**

За матеріалами дисертації опубліковано 38 робіт, у тому числі 30 статей (із них 7 без співавторів), 7 тез міжнародних та вітчизняних конгресів та конференцій, які у повному обсязі відображають результати проведених досліджень.

### **Зауваження до змісту дисертації та її оформленню.**

Огляд літератури, який займає 46 сторінок слід було б дещо скоротити. Відзначене зауваження принципово не впливає на цінність роботи та не знижує науково-практичного значення проведених досліджень.

В якості дискусії хотілось би одержати відповіді на декілька запитань:

1. Згідно отриманим результатам бактеріологічного обстеження у жінок із безплідністю відзначались суттєві порушення мікробіоценозу статевих шляхів. Чи є особливості застосування антибактеріальної терапії в залежності від чинника безплідності та етапу реабілітації репродуктивної функції?

2. При якому виді безплідності частіше зустрічалися вузлові форми мастопатії?

### **Рекомендації до використання результатів дослідження.**

Отримані в дисертації результати стали підґрунтям для наукових положень, висновків, практичних рекомендацій, які представляють як науковий, так і практичний інтерес для лікарів акушерів-гінекологів. Застосування розробленого диференційованого підходу до лікування загрозливого викидня ранніх термінів гестації із урахуванням результатів комплексного обстеження жінок може широко використовуватись в практичній діяльності лікарів закладів акушерсько-гінекологічного профілю.

**ВИСНОВОК.** Дисертація Дубенко Ольги Дмитрівни «Реабілітація репродуктивної функції жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз» подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, є завершеною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності можна кваліфікувати як новий напрямок у вирішенні наукової проблеми в галузі акушерства та гінекології - підвищення ефективності діагностики та лікування безплідності у жінок із доброякісними дисплазіями молочних залоз шляхом оптимізації системи лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на відновлення репродуктивної функції та профілактику мамологічної патології.

Дисертаційна робота Дубенко Ольги Дмитрівни за своєю актуальністю, обсягом досліджень та новизною отриманих результатів, має важливе теоретичне та практичне значення, повністю відповідає пункту 10 «Порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого

наукового співробітника», а її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук за фахом - 14.01.01 – «акушерство та гінекологія».

Офіційний опонент:

Завідувач відділу репродуктивної медицини  
та хірургії Українського науково-практичного  
центру ендокринної хірургії,  
трансплантології ендокринних органів  
і тканин МОЗ України,  
д.мед.н, професор

25.01.16

М.Є.Яроцький

Вчений секретар  
кандидат медичних наук



Є.В. Глоба

Дата надходження відгуку до спеціалізованої  
вченої ради Д 26.553.01

27.01.16